



(51) Internationale Patentklassifikation 5 :  A61K 31/685, C07F 9/10		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 91/05558  (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 2. Mai 1991 (02.05.91)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP90/01735  (22) Internationales Anmeldedatum: 13. Oktober 1990 (13.10.90)		(74) Anwälte: WEBER, Manfred usw. ; Boehringer Mannheim GmbH, Sandhoferstraße 116, D-6800 Mannheim 31 (DE).	
(30) Prioritätsdaten: P 39 34 820.2 19. Oktober 1989 (19.10.89) DE		(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), AU, BE (europäisches Patent), CA, CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FI, FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), HU, IT (europäisches Patent), JP, KR, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), NO, SE (europäisches Patent), SU, US.	
(71) Anmelder ( <i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i> ): BOEHRINGER MANNHEIM GMBH [DE/DE]; Sandhoferstr. 116, D-6800 Mannheim 31 (DE).		(72) Erfinder; und  (75) Erfinder/Anmelder ( <i>nur für US</i> ): BOSIES, Elmar [DE/DE]; Delpstraße 11, D-6940 Weinheim (DE). HERRMANN, Dieter [DE/DE]; An der Neckarspitze 13, D-6900 Heidelberg (DE). KOCH, Edith [DE/DE]; Langonerstraße 18, D-8122 Penzberg (DE). ZILCH, Harald [DE/DE]; Alsenweg 24, D-6800 Mannheim 31 (DE).	
			<p><b>Veröffentlicht</b>  <i>Mit internationalem Recherchenbericht.  Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>
<p><b>(54) Title:</b> USE OF LECITHIN ANALOGS AS ANTIVIRAL DRUGS AS WELL AS NEW COMPOUNDS</p> <p><b>(54) Bezeichnung:</b> VERWENDUNG VON LECITHIN-ANALOGA ALS ANTIVIRALE ARZNEIMITTEL SOWIE NEUE VERBINDUNGEN</p> <p><b>(57) Abstract</b></p> <p>Use of phospholipid derivatives of formula (I) to manufacture antiviral drugs, where X is a valence bond, an oxygen atom or sulphur atom, a sulphinyl, sulphonyl, carbonyl, aminocarbonyl, carbonylamino or ureido (-NH-CO-NH-) group or a C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkylene or phenylene residue, Y is an oxygen atom or the groups -O-CO-O-, -O-CO-NH-, -O-CS-NH-, R<sup>1</sup> is a hydrogen atom, a straight-chain or branched, saturated or unsaturated alkyl residue with 1-18 or 2-18 carbon atoms, respectively, which may be substituted one or more times by phenyl, halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkylmercapto, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxy carbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkane sulphinyl or C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkane sulphonyl groups, R<sup>2</sup> is a straight or branched, saturated or unsaturated alkylene chain with 1-18 or 2-18 carbon atoms, respectively, which may be substituted one or more times by halogen, phenyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxy carbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkylmercapto, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkane sulphinyl or C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkane sulphonyl groups, R<sup>3</sup> is a straight or branched, saturated or unsaturated alkylene chain with 2-8 carbon atoms which can also be substituted, R<sup>4</sup> is a straight or branched alkylene chain with 2-5 carbon atoms, R<sup>5</sup> is hydrogen or a C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl group and Z is oxygen or sulphur.</p> <p><b>(57) Zusammenfassung</b></p> <p>Verwendung von Phospholipid-Derivaten der Formel (I), zur Herstellung von Arzneimitteln mit antiviraler Wirkung, wo bei X einen Valenzstrich, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Carbonyl-, Aminocarbonyl-, Carbonylamino- oder die Ureidogruppe -NH-CO-NH- oder einen C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>- Cycloalkylen- oder Phenylrest, Y ein Sauerstoffatom oder die Gruppen -O-CO-O-, -O-CO-NH-, -O-CS-NH-, R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom, einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten Alkylrest mit 1-18 bzw. 2-18 Kohlenstoffatomen, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Phenyl-, Halogen-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylmercapto-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy carbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkan-sulfinylgruppen substituiert ist, R<sup>2</sup> eine geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Alkylenkette mit 1-18 bzw. 2-18 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Halogen-, Phenyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy carbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylmercapto-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkan-sulfinyl- oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkan-sulfonylgruppen substituiert ist, R<sup>3</sup> eine geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Alkylenkette mit 2-8 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls auch substituiert sein kann, R<sup>4</sup> eine geradkettige oder verzweigte Alkylenkette mit 2-5 Kohlenstoffatomen, R<sup>5</sup> Wasserstoff oder eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylgruppe und Z Sauerstoff oder Schwefel bedeuten.</p>			

***LEDIGLICH ZUR INFORMATION***

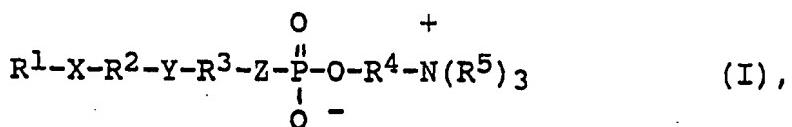
Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	ES	Spanien	MG	Madagaskar
AU	Australien	FI	Finnland	ML	Mali
BB	Barbados	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
BE	Belgien	GA	Gabon	MW	Malawi
BF	Burkina Faso	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BG	Bulgarien	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BJ	Benin	HU	Ungarn	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	RO	Rumänien
CA	Kanada	JP	Japan	SD	Sudan
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CG	Kongo	KR	Republik Korea	SN	Senegal
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SU	Soviet Union
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CM	Kamerun	LU	Luxemburg	TG	Togo
DE	Deutschland	MC	Monaco	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DK	Dänemark				

Verwendung von Lecithin-Analoga als antivirale Arzneimittel, sowie neue Verbindungen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung von Lecithin-Analoga zur Herstellung von antiviralen Arzneimitteln.

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen der Formel I



in der

X einen Valenzstrich, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Carbonyl-, Aminocarbonyl-, Carbonyl-amino- oder die Ureidogruppe -NH-CO-NH- oder einen C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>- Cycloalkylen- oder Phenylrest,

Y ein Sauerstoffatom oder die Gruppen -O-CO-O-, -O-CO-NH-, -O-CS-NH-

R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom, einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten Alkylrest mit 1-18 bzw. 2-18 Kohlenstoffatomen, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Phenyl-, Halogen-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylmercapto-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkansulfinyl- oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkansulfonylgruppen substituiert ist,

R<sup>2</sup> eine geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Alkylenkette mit 1-18 bzw. 2-18 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Halogen-, Phenyl-, C<sub>1</sub>-

- 2 -

C<sub>4</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylmercapto-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkansulfinyl- oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkansulfonylgruppen substituiert ist,

- R<sup>3</sup> eine geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Alkylenkette mit 2-8 Kohlenstoffatomen, wobei eine Methylengruppe durch einen C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkanring ersetzt sein kann, und die gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Hydroxy-, Halogen-, Nitril-, eine C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-, Phenyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkoxycarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkylaminocarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkylmercapto-, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkansulfinyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkansulfonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkylcarbonylaminogruppe oder durch C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkoxy substituiert ist, das wiederum durch Phenyl, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkylmercapto-, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkansulfinyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkansulfonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkylcarbonylamino-, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkoxycarbonyl-, Nitril-, Hydroxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkoxy oder C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkylaminocarbonyl substituiert sein kann,
- R<sup>4</sup> eine geradkettige oder verzweigte Alkylenkette mit 2-5 Kohlenstoffatomen,

- R<sup>5</sup> Wasserstoff oder eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylgruppe und

Z Sauerstoff oder Schwefel

bedeuten,

deren pharmakologisch unbedenkliche Salze sowie optische Isomere zur Herstellung von Arzneimitteln mit antiviraler Wirkung.

In der Europäischen Patentschrift EP-B-69,968 werden Phospholipide mit der oben angegebenen Struktur beschrieben, sowie deren Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln. In dieser Patentschrift ist jedoch ausschließlich die cancerostatische Wirkung dieser Phospholipide beschrieben, die sich insbesondere zur Herstellung von Antitumormitteln eignen.

IT E-A-20 09 341 wird der 3-Octadecyloxy-propyl-1-phosphorsäure-mono-cholinester als immunologisches Adjuvans, in DE-A-20 09 342 dessen 2-Hydroxyderivat (3-Octadecyloxy-2-hydroxypropyl-1-phosphorsäure-monocholinester) als Mittel zur Steigerung der natürlichen Resistenz des Organismus beschrieben.

Ferner sind in der US-Patentschrift US 4.372.949 Dialkoxyphospholipide mit immunstimulierenden Eigenschaften zur Behandlung von Krebserkrankungen beschrieben. Aus der japanischen Offenlegungsschrift JP-A-5002-636 sind allgemein einige Glycero-phosphorylcholine mit Urethan- bzw. Thiurethan-Gruppierungen bekannt.

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, daß Phospholipide der Formel I eine ausgeprägte antivirale Wirkung aufweisen, und sich daher besonders gut zur Behandlung von viralen bzw. retro-viralen Infektionen eignen. Virale Infektionen von Säugern, insbesondere des Menschen, sind weit verbreitet. Trotz intensiver Bemühungen ist es bisher nicht gelungen, Chemotherapeutika bereitzustellen, die ursächlich oder symptomatisch mit dem viral oder retroviral bedingten Krankheitsgeschehen mit erkennbar substantiellem Erfolg interferieren. Es ist heutzutage nicht möglich, bestimmte Virus-erkrankungen, wie zum Beispiel das Aquired Immune Deficiency Syndrom (AIDS), den AIDS-related-complex (ARC) und deren Vorstadien, Herpes-, Cytomegalie-Virus (CMV)-, Influenza- und andere Virusinfektionen zu heilen oder chemotherapeutisch deren Symptome günstig zu beeinflussen. Derzeit steht beispielsweise für die Behandlung von AIDS fast ausschließlich das 3'-Azido-3'-deoxy-thymidin (AZT), bekannt als Zidovudine oder Retrovir<sup>R</sup>, zur Verfügung. AZT ist jedoch durch eine sehr enge therapeutische Breite bzw. durch bereits im therapeutischen Bereich auftretende, sehr schwere Toxizitäten charakterisiert (Hirsch, M.S. (1988) J.Infec.Dis. 157, 427-431).

Es besteht daher ein sehr großes Bedürfnis an Chemotherapeutika, die möglichst spezifisch mit viral oder retroviral bedingten Erkrankungen oder deren Symptomen interferieren, ohne jedoch die anderen, normal ablaufenden natürlichen Körperfunktionen zu beeinflussen.

Der vorliegenden Erfindung lag daher die Aufgabe zugrunde, antiviral wirksame Mittel zur Verfügung zu stellen, die bei der Behandlung oder Prophylaxe von viral- oder retroviral-bedingten Erkrankungen verwendet werden können, und die die aus dem Stand der Technik bekannten Nachteile nicht besitzen.

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, daß die Phospholipide der Formel I sehr spezifisch die Virusvermehrung hemmen.

Insbesondere sind hierbei folgende Viren zu nennen:

HTLV-I und II, HIV, Herpes, Sendai, Cytomegalie (CMV), Influenza, Parainfluenza, Epstein-Barr (EBV), Vesikular Stomatitis Virus (VSV), Hepatitis, Meningitis, Enzephalitis, etc.. Die genannten Verbindungen können vorteilhaft prophylaktisch oder therapeutisch bei der Behandlung von allen Krankheiten eingesetzt werden, bei denen eine virale bzw. retrovirale Infektion von pathophysiologischer, symptomatischer oder klinischer Relevanz ist.

Bei den Phospholipiden der Formel I bedeutet Alkyl in dem Substituenten R<sup>5</sup> einen Kohlenwasserstoffrest mit 1-6 Kohlenstoffatomen, insbesondere den Methyl- oder Ethylrest.

Die Alkylkomponenten der in der Definition von R<sup>1</sup>-R<sup>3</sup> genannten Substituenten, wie z. B. Alkoxy, Alkoxycarbonyl, Alkylmercapto, Alkansulfinyl oder Alkansulfonyl, bedeuten in allen Fällen in der Regel Reste mit 1-20 Kohlenstoffatomen. Insbesondere kommen solche Reste mit einer Kettenlänge von mindestens 5, bevorzugt 10 C-Atomen, und höchstens bis zu 18, bevorzugt 16 oder 15 C-Atomen in Frage, wie z. B. Alkylteile mit 5-18, insbesondere 8-16, 8-15, 10-16 oder 10-15 C-Atomen. Beispielsweise seien der Octadecylmercapto-, Tetradecyloxy- oder Octylmercaptorest genannt.

Die Cycloalkylenreste der Gruppe X sind Reste mit 3-8 Kohlenstoffatomen, insbesondere der Cyclopropylen-, Cyclopentylen- und Cyclohexylenrest.

C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkanringe, die auch Bestandteil der Alkylenkette der Gruppe R<sup>3</sup> sein können, sind insbesondere der Cyclopantan-,

Cyclohexan- und der Cycloheptanring, wobei die Ringe noch durch eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylgruppe substituiert sein können. In diesem Sinne kommen für R<sup>3</sup> beispielsweise eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-cycloalkylen oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylengruppe in Frage.

Halogen bedeutet Fluor, Chlor, Brom und Jod, vorzugsweise jedoch Fluor.

Die Gruppe R<sub>1</sub>-X-R<sub>2</sub> bedeutet für den Fall, daß X einen Valenzstrich darstellt, eine Alkylgruppe mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen, die geradkettig oder verzweigt, gesättigt oder ungesättigt sein kann. Als geradkettige Gruppen kommen vorzugsweise der Eicosyl-, Octadecyl-, Heptadecyl-, Hexadecyl-, Tetradecyl-, Dodecyl- und der Octylrest in Frage.

In der Definition von R<sup>1</sup>-R<sup>3</sup> versteht man unter der ungesättigten Alkylgruppe insbesondere solche, die bis zu vier Doppelbindungen, vorzugsweise jedoch ein oder zwei Doppelbindungen enthalten.

Die Gruppe R<sup>3</sup> besteht bevorzugt aus einer -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gruppe, deren mittlere Methylenegruppe ein oder zweifach durch Alkyl-, Alkoxy-, Alkylmercapto-, Alkansulfinyl-, Alkansulfonyl-, Alkoxy-alkylen-, Benzyloxy-, Hydroxy- oder Halogen substituiert sein kann und die gegebenenfalls an den Kohlenstoffpositionen C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> durch Alkylgruppen substituiert sein kann, wobei diese auch einen Ring bilden können.

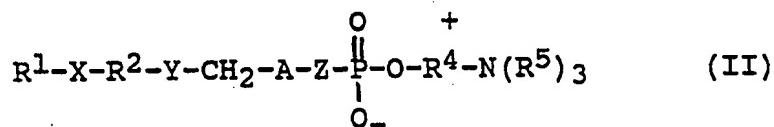
Bevorzugte Verbindungen der Formel I sind insbesondere Derivate des Propanol-(1)-, Propanol-(2)- bzw. Propanthiol-(1)-phosphorsäuremonocholinesters, wobei die 3-Stellung des Propanols durch einen Alkoxyrest und gegebenenfalls auch in 1-Stellung oder 2-Stellung substituiert ist.

Bevorzugt kommen solche Verbindungen der Formel I zur Anwendung, in denen X einen Valenzstrich, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, Y ein Sauerstoffatom, Z Sauerstoff- oder Schwefelatom, R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom, einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten

oder ungesättigten Alkylrest mit 1-18 Kohlenstoffatomen, R<sup>2</sup> eine geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Alkylenkette mit 1-18 Kohlenstoffatomen, R<sup>3</sup> eine geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Alkylenkette mit 2-8 Kohlenstoffatomen, in der eine Methylengruppe durch einen C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkanring ersetzt sein kann, und die gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkylmercapto-, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkansulfinyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkansulfonyl- oder durch C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkoxy substituiert ist, R<sup>4</sup> eine geradkettige oder verzweigte Alkylenkette mit 2-4 Kohlenstoffatomen und R<sup>5</sup> Wasserstoff oder eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylgruppe bedeuten.

Insbesondere sind Verbindungen der Formel I bevorzugt, in denen X einen Valenzstrich, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, Y ein Sauerstoffatom, Z ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom, ein geradkettiger oder verzweigter, gesättigter oder ungesättigter Alkylrest mit 1-18 Kohlenstoffatomen ist, R<sup>2</sup> eine geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Alkylenkette mit 1-18 Kohlenstoffatomen bedeutet, R<sup>3</sup> eine Alkylenkette mit 3 Kohlenstoffatomen ist, die ein- oder mehrfach durch C<sub>9</sub>-C<sub>15</sub>-Alkylmercapto-, C<sub>9</sub>-C<sub>15</sub>-Alkansulfinyl-, C<sub>9</sub>-C<sub>15</sub>-Alkansulfonyl oder durch C<sub>9</sub>-C<sub>15</sub>-Alkoxy substituiert ist, R<sup>4</sup> eine Alkylenkette mit 2 Kohlenstoffatomen und R<sup>5</sup> Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeuten.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind jedoch auch neue Verbindungen, die eine Auswahl aus den in der EP-B-69,968 beschriebenen Phospholipiden darstellen. Es hat sich gezeigt, daß insbesondere Phospholipide der Formel II



eine gute antivirale Wirkung aufweisen, in der

A die Gruppe  $\begin{array}{c} \text{-CH-CH}_2- \\ | \\ \text{R}' \end{array}$  oder  $\begin{array}{c} \text{-CH-} \\ | \\ \text{CH}_2\text{-R}' \end{array}$

bedeutet, und

R' eine C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkoxycarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkylaminocarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkylmercapto-, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkansulfinyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkansulfonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkylcarbonylamino- oder C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkoxygruppe darstellt, und die übrigen Reste R<sup>1</sup>, X, R<sup>2</sup>, Y, Z, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> im wesentlichen die oben angegebene Bedeutung haben.

Die Alkylkomponenten der in der Definition von Formel II genannten Substituenten R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup>, wie z. B. Alkoxy, Alkoxycarbonyl, Alkylmercapto, Alkansulfinyl oder Alkansulfonyl, bedeuten in allen Fällen in der Regel Reste mit 1-20 Kohlenstoffatomen, die geradkettig oder verzweigt sein können. Insbesondere kommen solche Reste mit einer Kettenlänge von mindestens 5, bevorzugt 10 C-Atomen, und höchstens bis zu 18, bevorzugt 16 oder 15 C-Atomen in Frage, wie z. B. Alkylteile mit 5-18, insbesondere 8-16, 8-15, 10-16 oder 10-15 C-Atomen. Beispielsweise seien der Octadecylmercapto-, Tetradecyloxy- oder Octylmercaptorest genannt.

In der allgemeinen Formel I und II zeigen insbesondere solche Phospholipide eine gute antivirale Wirkung, wenn sie durch die folgenden Merkmale gekennzeichnet sind:

R<sup>1</sup> bedeutet vorzugsweise eine geradkettige C<sub>5</sub>-C<sub>15</sub>-Alkylgruppe, die durch eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxygruppe substituiert sein kann. Bevorzugt ist R<sup>1</sup> eine Pentyl-, Hexyl-, Heptyl-, Decyl-, Dodecyl-, Tridecyl-, Tetradecyl- oder Pentadecylgruppe. Als C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-Substituent kommt vorzugsweise die n-Butyloxygruppe in Frage. Für den Fall, daß X einen Valenz-

strich darstellt, kommt insbesondere für R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom in Frage.

X bedeutet vorzugsweise einen Valenzstrich oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder die Gruppe -SO<sub>2</sub>- vorzugsweise jedoch einen Valenzstrich.

R<sup>2</sup> ist vorzugsweise eine geradkettige C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>-Alkylen-, insbesondere C<sub>9</sub>-C<sub>15</sub>-Alkylengruppe, wie beispielsweise die Ethylen-, Propylen-, Pentylen-, Decylen-, Undecylen-, Dodecylen-, Tridecylen-, Tetradecylen-, Pentadecylen-, Hexadecylen-, Heptadecylen- oder Octadecylengruppe, wobei die Decylen-, Undecylen-, Dodecylen-, Tridecylen- und Tetradecylengruppe besonders bevorzugt sind.

In der Formel I kommt für R<sup>3</sup> insbesondere eine geradkettige C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylengruppe, beispielsweise die Ethylen-, Propylen- oder Butylengruppe, vorzugsweise die Propylengruppe in Frage, die durch eine Hydroxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkylmercapto-, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkansulfinyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkansulfonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkoxy carbonyl- oder C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl-aminocarbonylgruppe substituiert sein kann, wobei die zuvor genannten C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkylteile vorzugsweise 9-15 Kohlenstoffatome enthalten. Besonders bevorzugte Substituenten der Gruppe R<sup>3</sup> sind die C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkylmercapto- oder C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkoxygruppe, wie z. B. die Methylmercapto-, Methoxy- und Ethoxygruppe, wobei die C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkoxygruppe durch eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxygruppe, wie z. B. Methoxygruppe, substituiert sein kann. Für den Fall, daß R<sup>3</sup> eine Propylengruppe darstellt, können die zuvor genannten Substituenten in 1- oder 2-Stellung der Propylengruppe stehen, wobei die Gruppe R<sub>1</sub>-X-R<sub>2</sub>-Y- als 3-ständig bezeichnet werden soll, und die Gruppe -Z-P(O<sub>2</sub>)O-R<sup>4</sup>-N(R<sup>5</sup>)<sub>3</sub> dann in Abhängigkeit der oben genannten Substituenten in 2-bzw. 1-Stellung stehen muß.

Als Substituenten der Gruppe R<sup>3</sup> kommen in diesem Sinne vorzugsweise die folgenden Gruppen in Frage: C<sub>9</sub>-C<sub>15</sub>-Alkoxy-, wie z.B. die Decyloxy-, Undecyloxy-, Dodecyloxy- oder Tetradecyloxygruppe; eine C<sub>9</sub>-C<sub>15</sub>-Alkylmercapto-, wie z.B. Nonylmercapto, Decylmercapto- oder Undecylmercapto gruppe, sowie eine C<sub>9</sub>-C<sub>15</sub>-Alkoxy carbonyl-, wie z.B.

die Decyloxycarbonylgruppe; eine C<sub>9</sub>-C<sub>15</sub>-Alkylaminocarbonyl-, wie z.B. die Decylaminocarbonyl-; eine C<sub>9</sub>-C<sub>15</sub>-Alkylcarbonylamino-Gruppe, wie z.B. Decylcarbonylaminogruppe.

In der allgemeinen Formel II kommen für R' vorzugsweise Hydroxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkylmercapto-, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkansulfinyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkansulfonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkoxycarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkylcarbonylamino- oder C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkylaminocarbonylgruppe in Frage, wobei die Alkylteile insbesondere 9-15, vorzugsweise 10-12 Kohlenstoffatome enthalten. Bevorzugte Alkylteile sind die Decylen-, Undecylen- und Dodecylengruppe. R<sup>4</sup> bedeutet insbesondere eine geradkettige oder verzweigte C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylengruppe, wobei die Ethylengruppe bevorzugt ist. Für R<sup>5</sup> kommt insbesondere ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppe, vorzugsweise die Methylgruppe in Frage.

Unter der Definition der N<sup>+</sup>(R<sup>5</sup>)<sub>3</sub>-Gruppe sollen sowohl die identisch substituierten Stickstoffderivate, wie z.B. die Trimethylammoniumgruppe, als auch die gemischt substituierten Derivate, wie z.B. Dimethylammonium-, Diethylammonium-, n-Butyl-dimethylammonium oder Methyl-di-ethylammonium-gruppe verstanden werden bzw. alle durch die Kombination der in der Definition von R<sup>5</sup> genannten Gruppen möglichen Varianten.

Besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel II sind solche, in denen die Gruppe R<sup>1</sup>-X-R<sup>2</sup>- eine C<sub>9</sub>-C<sub>16</sub>-Alkylgruppe darstellt, wie beispielsweise die Decyl-, Undecyl-, Dodecyl-, Tridecyl-, Pentadecyl- und Hexadecylgruppe, und R' eine C<sub>9</sub>-C<sub>15</sub>-Alkylmercapto-, C<sub>9</sub>-C<sub>15</sub>-Alkoxy-, C<sub>9</sub>-C<sub>15</sub>-Alkoxycarbonyl-, C<sub>9</sub>-C<sub>15</sub>-Alkylaminocarbonyl- oder C<sub>9</sub>-C<sub>15</sub>-Alkylcarbonylamino-Gruppe, wie beispielsweise die Decylmercapto-, Undecylmercapto-, Decyloxy-, Undecyloxy-, Dodecyloxy-, Decyloxycarbonyl-, Decylaminocarbonyl- oder Decylcarbonylaminogruppe. Bevorzugt enthalten die Alkylteile in den zuvor genannten Gruppen 10-13 Kohlenstoffatome.

Die Verbindungen der Formel I können nach den in EP-B-69,968 beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

Zur Herstellung der Verbindungen der Formel I und II eignet sich jedoch besonders vorteilhaft das folgende Verfahren:

Eine Verbindung der allgemeinen Formel III



in der

$R^1, R^2, R^3, X, Y$  und  $Z$  die oben angegebene Bedeutung haben,

wird mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IV



in der

$R^4$  die oben genannte Bedeutung hat, in Gegenwart eines säurebindenden Mittels umgesetzt und das Reaktionsprodukt direkt mit gegebenenfalls alkyliertem Ammoniak behandelt.

Verbindungen der Formel III können nach an sich bekannten Verfahren wie z.B. in Lipids 22, 947 (1987) beschrieben hergestellt werden. Verbindungen der Formel IV sind bekannte Verbindungen und im Handel erhältlich.

Das Verfahren wird in der Regel so durchgeführt, daß ein Alkanol bzw. Alkanthiol der allgemeinen Formel III mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IV in Gegenwart eines säurebindenden Mittels, wie z.B. Triethylamin in einem absoluten, inerten organischen Lösungsmittel, wie z.B. chlorierter Kohlenwasserstoff oder Toluol, bei Temperaturen um den Gefrierpunkt bis Raumtemperatur reagiert, und das Reaktionsprodukt direkt mit gegebenenfalls alkyliertem Ammoniak behandelt wird. Dazu löst man den Ammoniak oder das Alkylamin in einem Medium, das sowohl den Phosphorsäurediester als auch Ammoniak oder das Amin genügend gut löst, wozu

sich besonders Mischungen aus Acetonitril oder niederen Alkoholen mit chlorierten Kohlenwasserstoffen eignen und vervollständigt die Reaktion bei einer Temperatur von 20 bis 70°C.

Man kann auch stufenweise vorgehen, also zuerst eine Alkyl-ammoniumgruppe einführen und mit Alkylhalogenid anschließend zum Di- oder Trialkylammoniumalkylester umsetzen.

Sämtliche Zwischenstufen sowie Endprodukte lassen sich bequem säulenchromatographisch mit üblichen Elutionsmitteln, wie z.B. Ether, Ligroin, chlorierten Kohlenwasserstoffen, niederen Alkoholen oder Mischungen derselben, an Kieselgel reinigen, wobei im Falle des betainartigen Endprodukts zweckmässig etwas Wasser zugesetzt wird.

Die pharmakologisch verträglichen Salze erhält man in üblicher Weise, z.B. durch Neutralisation der Verbindungen der Formel I mit nichttoxischen anorganischen oder organischen Säuren, wie z.B. Salz-, Schwefel-, Phosphor-, Bromwasserstoff-, Essig-, Milch-, Zitronen-, Äpfel-, Salicyl-, Malon-, Malein- oder Bernsteinsäure.

Die Arzneimittel enthaltend Verbindungen der Formel I oder II zur Behandlung von viralen Infektionen können in flüssiger oder fester Form enteral oder parenteral appliziert werden. Hierbei kommen die üblichen Applikationsformen in Frage, wie beispielsweise Tabletten, Kapseln, Dragées, Sirupe, Lösungen oder Suspensionen. Als Injektionsmedium kommt vorzugsweise Wasser zur Anwendung, das die bei Injektionslösungen üblichen Zusätze wie Stabilisierungsmittel, Lösungsvermittler und Puffer enthält. Derartige Zusätze sind z.B. Tartrat- und Zitratpuffer, Ethanol, Komplexbildner, wie Ethylen-diamintetraessigsäure und deren nichttoxischen Salze, hochmolekulare Polymere, wie flüssiges Polyethylenoxid zur Viskositätsregulierung. Flüssige Trägerstoffe für Injektionslösungen müssen steril sein und werden vorzugsweise in Ampullen abgefüllt. Feste Trägerstoffe sind beispielsweise Stärke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talkum, hochdisperse Kieselsäuren, höher molekulare Fettsäuren, wie Stearinsäure, Gelatine, Agar-Agar, Calciumphosphat, Magnesiumstearat, tierische und pflanzliche Fette, feste

hochmolekulare Polymere, wie Polyethylenglykole, etc.. Für orale Applikationen geeignete Zubereitungen können gewünschtenfalls Geschmacks- oder Süßstoffe enthalten.

Die Dosierung kann von verschiedenen Faktoren, wie Applikationsweise, Spezies, Alter oder individuellem Zustand abhängen. Die erfundungsgemäßen Verbindungen werden üblicherweise in Mengen von 0,1 - 100 mg, vorzugsweise 0,2 - 80 mg pro Tag und pro kg Körpergewicht appliziert. Bevorzugt ist es, die Tagesdosis auf 2-5 Applikationen zu verteilen, wobei bei jeder Applikation 1-2 Tabletten mit einem Wirkstoffgehalt von 0,5 - 500 mg verabreicht werden. Die Tabletten können auch retardiert sein, wodurch sich die Anzahl der Applikationen pro Tag auf 1-3 vermindert. Der Wirkstoffgehalt der retardierten Tabletten kann 2 - 1000 mg betragen. Der Wirkstoff kann auch durch Dauerinfusion gegeben werden, wobei die Mengen von 5 - 1000 mg pro Tag normalerweise ausreichen.

Im Sinne der vorliegenden Erfindung kommen außer den in den Beispielen genannten Verbindungen die folgenden Verbindungen der Formel I in Frage:

1. 3-(5-Dodecyloxy-pentyloxy)propyl-1-phosphorsäure-monocholinester
2. 3-(12-Pentyloxy-dodecyloxy)propyl-1-phosphorsäure-monocholinester
3. 3-Dodecyloxypropyl-1-phosphorsäure-monocholinester
4. 3-(11-Butoxycarbonyl-undecyloxy)propyl-1-phosphorsäure-monocholinester
5. 3-(3-Tetradecyloxy-propoxy)propyl-1-phosphorsäure-monocholinester
6. 3-Hexadecyloxy-2-methylmercaptopropyl-1-phosphorsäure-monocholinester

7. 3-(12-Pentyloxy-dodecyloxy)-2-methoxypropyl-1-phosphorsäure-monocholinester
8. 3-(3-Tetradecyloxy-propoxy)-2-methylpropyl-1-phosphorsäure-monocholinester
9. 3-(5-Dodecylmercapto-pentyloxy)-2-methoxypropyl-1-phosphorsäure-monocholinester
10. 3-(10-Heptyloxy-decyloxy)-2-(2-methoxy-ethoxy)propyl-1-phosphorsäure-monocholinester
11. 3-(2-Pentadecyloxy-ethoxy)propyl-1-phosphorsäure-monocholinester
12. 3-(2-Pentadecylmercapto-ethoxy)propyl-1-phosphorsäure-monocholinester
13. 2-Octadecyloxyethyl-1-phosphorsäure-monocholinester
14. 4-Hexadecyloxybutyl-1-phosphorsäure-monocholinester
15. 3-(2-Pentadecylsulfonyl-ethoxy)propyl-1-phosphorsäure-monocholinester
16. Thiophosphorsäure-O-cholinester-S-3-(2-pentadecyl-mercapto-ethoxy)propylester
17. Thiophosphorsäure-O-cholinester-S-3-(3-tetradecyloxy-propoxy)propylester

Außerdem kommen beispielsweise die folgenden Verbindungen der Formel II in Frage:

1. 3-Undecyloxy-2-undecylmercaptopropyl-1-phosphorsäure-monocholinester

2. 3-Undecyloxy-2-decyloxypropyl-1-phosphorsäuremonocholinester
3. 3-Tridecyloxy-2-decyloxypropyl-1-phosphorsäuremonocholinester
4. 3-Tetradecyloxy-2-decyloxypropyl-1-phosphorsäure-mono-cholinester
5. 3-Pentadecyloxy-2-decyloxypropyl-1-phosphorsäure-mono-cholinester
6. 3-Dodecyloxy-2-decylmercaptopropyl-1-phosphorsäure-mono-cholinester
7. 2,3-Bis-(undecyloxy)propyl-1-phosphorsäure-monocholinester
8. 3-Dodecyloxy-2-decyloxycarbonylpropyl-1-phosphorsäure-monocho-linester
9. 3-Dodecyloxy-2-decylaminocarbonylpropyl-1-phosphorsäure-mono-cholinester
10. 3-Dodecyloxy-2-decylcarbonylaminopropyl-1-phosphorsäure-mono-cholinester
11. 3-(12-Pentyloxy-dodecyloxy)-2-decyloxypropyl-1-phosphorsäure-monocholinester
12. 2-Undecylsulfinyl-3-undecyloxypropyl-1-phosphorsäure-mono-cholinester
13. 2-Undecylsulfonyl-3-undecyloxypropyl-1-phosphorsäure-mono-cholinester
14. 3-Tridecyloxy-2-decylsulfinylpropyl-1-phosphorsäure-mono-cholinester

15. 3-Tridecyloxy-2-decylsulfonylpropyl-1-phosphorsäure-mono-cholinester
16. 3-Tetradecyloxy-2-undecylmercaptopropyl-1-phosphorsäure-mono-cholinester
17. 3-Tridecyloxy-2-decylmercaptopropyl-1-phosphorsäure-mono-cholinester
18. 3-Tetradecyloxy-2-decylmercaptopropyl-1-phosphorsäure-monocholinester
19. 3-Decyloxy-1-dodecyloxypropyl-2-phosphorsäure-monocholinester
20. 3-Dodecyloxy-1-decylmercaptopropyl-2-phosphorsäure-monocholinester
21. 1,3-Bis-(undecyloxy)-propyl-2-phosphorsäure-monocholinester

Beispiel 1

3-Dodecyloxy-2-decyloxypropyl-1-phosphorsäure-monocholinester

2.2 g 3-Dodecyloxy-2-decyloxypropanol-1 in 15 ml Dichlormethan sowie 2.1 ml Triethylamin werden bei -25°C mit einer Lösung aus 1.3 g 2-Chlor-2-oxo-1,3,2-dioxaphospholan (Fluka) in 10 ml Dichlormethan versetzt und 30 Minuten gerührt. Dann lässt man auf Raumtemperatur erwärmen, entfernt das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer und suspendiert den Rückstand in Ether. Nach Abtrennen des Triethylammoniumsalzes wird das Filtrat erneut eingedampft und der ölige Rückstand in 30 ml Acetonitril aufgenommen. Die klare Lösung wird durch Einleiten bei 20°C mit Trimethylamin gesättigt und 96 h bei RT im geschlossenen Gefäß gerührt. Danach wird der Niederschlag abgesaugt, mit Acetonitril gewaschen und aus Dichlormethan/Aceton umkristallisiert. Ausb. 1.27 g (41 % d.Th.), Schmp. 214-218°C (Zers.).

Das Ausgangsmaterial wurde analog zu LIPIDS 22, 947 (1987) und dort zitierter Literatur hergestellt.

a) 5-Decyloxy-2-phenyl-1,3-dioxan

13 g (72 mmol) 5-Hydroxy-2-phenyl-1,3-dioxan in 50 ml abs. DMF wurden bei RT innerhalb 10 min zu einer Suspension aus 1.95 g (79 mmol) Natriumhydrid (97 %) in 35 ml abs. DMF getropft und nach vollständiger Zugabe 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden 17.5 g (79 mmol) 1-Decylbromid in 90 ml abs. Toluol auf einmal zugegeben und die Lösung 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Von der entstandenen Suspension wurde danach das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Ether extrahiert. Die org. Phase wurde nochmals mit Wasser gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde durch Flash-Säulenchromatographie mit Ether/Isohexan 1:5 als Eluens gereinigt. Gelbes Öl, Ausbeute 9.7 g (42 %).

b) 2-Decyloxy-1,3-propandiol

9.7 g (30.3 mmol) 5-Decyloxy-2-phenyl-1,3-dioxan wurden in 170 ml abs. Ethanol gelöst und nach Zugabe von 2 g Palladium auf Kohle (10 %) bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck bis zur Aufnahme der theoretischen Wasserstoffmenge hydriert. Danach wurde der Katalysator abgetrennt und das Filtrat im Rotationsverdampfer eingeengt. Das zurückbleibende Öl (Ausbeute fast quantitativ) kristallisierte beim Stehen durch. Schmp. 36-38°C.

c) 3-Dodecyloxy-2-decyloxypropanol-1

5.4 g (23.3 mmol) 2-Decyloxy-1,3-propandiol in 17 ml abs. DMF wurden bei Raumtemperatur innerhalb von 15 min zu einer Suspension aus 617 mg (24 mmol) Natriumhydrid (97 %) in 15 ml abs. DMF getropft und bis zur Beendigung der Gasentwicklung nachgerührt. Dann wurden 5.98 g (24 mmol) 1-Dodecylbromid in 35 ml abs. Toluol zugegeben und die Lösung 24 h bei RT gerührt. Die entstandene Suspension wurde danach vom Lösungsmittel befreit, mit Wasser

versetzt und mehrfach mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, eingedampft und der Rückstand durch Flash-Säulenchromatographie mit Ether/Isohexan als Eluens gereinigt. Ausbeute 4.6 g (49 % d.Th.) als gelbliches Öl.

### Beispiel 2

3-Decyloxy-2-dodecyloxypropyl-1-phosphorsäure-monocholinester wurde analog zu Bsp. 1 hergestellt.

Ausbeute 53 %.

Das als Edukt verwendete 3-Decyloxy-2-dodecyloxypropanol-1 wurde wie unter Bsp. 1 beschrieben hergestellt (farbloses Öl, Ausb. 43 %).

### Beispiel 3

#### Untersuchungen zur pharmakologischen Wirksamkeit

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung weisen eine antivirale Wirksamkeit auf und können somit beispielsweise zur Behandlung von HIV-bedingten Krankheiten oder Infektionen eingesetzt werden. Der Nachweis der anti-HIV-Wirksamkeit erfolgt in Zell- oder Gewebekulturen, wobei die direkte Hemmung der HIV-Replikation gemessen wird.

Zunächst erfolgt eine Behandlung von HIV-infizierten humanen T-Lymphomzellen bzw. HIV-infizierten humanen fetalen Lungenzellen mit der zu untersuchenden Verbindung in Verdünnungsreihe. Anschließend erfolgt eine Quantifizierung der Virusmenge im Überstand durch Neuinfektion von humanen fetalen Lungenzellen. Die Abnahme der entstandenen HIV-positiven Zellkolonien gilt als direktes Maß für die antivirale Wirksamkeit der untersuchten Verbindung.

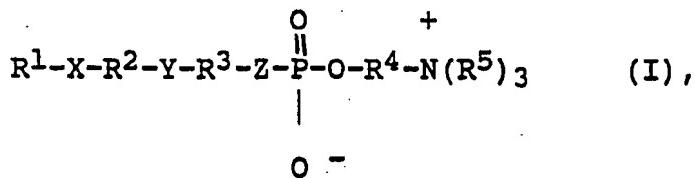
In der folgenden Tabelle sind diejenigen Konzentrationen angegeben, die eine 50 %ige Hemmung der Virusreplikation bewirken (IC<sub>50</sub>-Werte).

Tab. Zusammenstellung der IC<sub>50</sub>-Werte bezüglich der chronisch infizierten humanen fetalen Lungenzellen

Substanz (Bsp.-Nr.)	IC <sub>50</sub> -Wert (/ug/ml)
1	7
2	8

Patentansprüche

## 1. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I



in der

X einen Valenzstrich, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Carbonyl-, Aminocarbonyl-, Carbonyl-amino oder die Ureidogruppe -NH-CO-NH- oder einen C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkylen- oder Phenylrest,

Y Sauerstoff oder die Gruppen -O-CO-O-, -O-CO-NH-, -O-CS-NH-

R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom; einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten Alkylrest mit 1-18 bzw. 2-18 Kohlenstoffatomen, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Phenyl, Halogen, eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylmercapto-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-carbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkansulfinyl- oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkansulfonylgruppe substituiert ist,

R<sup>2</sup> einen geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Alkylenkette mit 1-18 bzw. 2-18 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Halogen, Phenyl, eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-carbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylmercapto-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkansulfinyl- oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkansulfonylgruppe substituiert ist,

R<sup>4</sup> eine geradkettige oder verzweigte Alkylenkette mit 2-5 Kohlenstoffatomen,

R<sup>5</sup> Wasserstoff oder eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylgruppe und

Z ein Sauerstoff- oder Schwefelatom

bedeuten,

deren pharmakologisch unbedenkliche Salze sowie optische Isomere zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung oder Prophylaxe von viral- oder retro-viral-bedingten Erkrankungen.

2. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, wobei

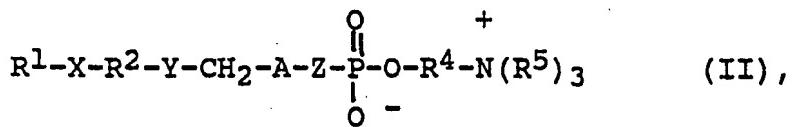
X einen Valenzstrich, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, Y ein Sauerstoffatom, Z Sauerstoff- oder Schwefelatom, R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom, einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten Alkylrest mit 1-18 Kohlenstoffatomen, R<sup>2</sup> eine geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Alkylenkette mit 1-18 Kohlenstoffatomen, R<sup>3</sup> eine geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Alkylenkette mit 2-8 Kohlenstoffatomen, in der eine Methylengruppe durch einen C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkanring ersetzt sein kann, und die gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkylmercapto-, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkansulfinyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkansulfonyl- oder durch C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkoxy substituiert ist, R<sup>4</sup> eine geradkettige oder verzweigte Alkylenkette mit 2-4 Kohlenstoffatomen und R<sup>5</sup> Wasserstoff oder eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylgruppe bedeuten.

3. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 oder 2, wobei

X einen Valenzstrich, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, Y ein Sauerstoffatom, Z ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom, ein geradkettiger oder verzweigter, gesättigter oder ungesättigter Alkylrest mit 1-18 Kohlenstoffatomen ist, R<sup>2</sup> eine geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Alkylenkette mit 1-18 Kohlenstoffatomen bedeutet, R<sup>3</sup> eine Alkylenkette mit 3 Kohlenstoffatomen ist, die ein- oder mehrfach durch C<sub>9</sub>-C<sub>15</sub>-Alkylmercapto-, C<sub>9</sub>-C<sub>15</sub>-Alkan-sulfinyl-, C<sub>9</sub>-C<sub>15</sub>-Alkansulfonyl oder durch C<sub>9</sub>-C<sub>15</sub>-Alkoxy

substituiert ist, R<sup>4</sup> eine Alkylenkette mit 2 Kohlenstoffatomen und R<sup>5</sup> Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeuten.

4. Verbindungen der Formel II



in der

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, X, Y, Z, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> die in den Ansprüchen 1-3 angegebenen Bedeutungen haben und

A die Gruppe  $\begin{array}{c} -CH-CH_2- \\ | \\ R' \end{array}$  oder  $\begin{array}{c} -CH- \\ | \\ CH_2-R' \end{array}$  darstellt, und

R' eine C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkoxycarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkylaminocarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkylmercapto-, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkansulfinyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkan-sulfonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkylcarbonylamino- oder C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkoxygruppe bedeutet,

sowie deren pharmakologisch unbedenkliche Salze und optische Isomere.

5. Verbindungen der Formel II gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Gruppe R<sup>1</sup>-X-R<sup>2</sup>- einen C<sub>9</sub>-C<sub>16</sub>-Alkylrest bedeutet.
6. Verbindungen der Formel II gemäß Anspruch 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, daß R' eine C<sub>9</sub>-C<sub>15</sub>-Alkylmercapto-, C<sub>9</sub>-C<sub>15</sub>-Alkoxy-, C<sub>9</sub>-C<sub>15</sub>-Alkoxycarbonyl-, C<sub>9</sub>-C<sub>15</sub>-Alkylaminocarbonyl- oder C<sub>9</sub>-C<sub>15</sub>-Alkylcarbonylaminogruppe, wie beispielsweise die Decylmercapto-, Undecylmercapto-, Decyloxy-, Undecyloxy-, Dodecyloxy-, Decyloxycarbonyl-, Decylaminocarbonyl- oder Decylcarbonylaminogruppe bedeutet.

7. Verbindungen gemäß Anspruch 4 oder 5, ausgewählt aus der Gruppe der folgenden Verbindungen:

3-Dodecyloxy-2-decyloxypropyl-1-phosphorsäure-monocholinester

3-Decyloxy-2-dodecyloxypropyl-1-phosphorsäure-monocholinester

3-Dodecyloxy-2-dodecyloxypropyl-1-phosphorsäure-mono-cholinester

3-Undecyloxy-2-undecylmercaptopropyl-1-phosphorsäure-mono-cholinester

3-Tridecyloxy-2-decylmercaptopropyl-1-phosphorsäure-mono-cholinester

3-Dodecyloxy-2-decylmercaptopropyl-1-phosphorsäure-mono-cholinester

3-Dodecyloxy-2-decylsulfonylpropyl-1-phosphorsäure-monocholinester

3-Decyloxy-2-dodecylsulfonylpropyl-1-phosphorsäure-monocholinester

8. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 4-7 neben üblichen Träger- und Hilfsstoffen.

9. Verwendung von Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 4-6 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung oder Prophylaxe von viral- oder retroviral-bedingten Erkrankungen.

10. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel II gemäß einem der Ansprüche 4-7, dadurch gekennzeichnet, daß man eine

Verbindung der allgemeinen Formel III



in der  $R^1$ ,  $R^2$ , X, Y, A und Z die in den Ansprüchen 4-7 angegebenen Bedeutungen haben,

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IV



in der  $R^4$  die in den Ansprüchen 4-7 angegebenen Bedeutungen hat, in Gegenwart eines säurebindenden Mittels umsetzt und das Reaktionsprodukt direkt mit gegebenenfalls alkyliertem Ammoniak behandelt.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/EP 90/01735

## I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) \*

According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC

5 Int.Cl. A61K 31/685, C07F 9/10

## II. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched :

Classification System	Classification Symbols
Int.Cl.	A61K, C07F

Documentation Searched other than Minimum Documentation  
to the Extent that such Documents are included in the Fields Searched \*

## III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT \*

Category * 1	Citation of Document, * with indication, where appropriate, of the relevant passages * 2	Relevant to Claim No. * 3
X	EP, A, 0174912 (CIBA-GEIGY) 19 March 1986 see claims;page 7,line 15 - page 9, line 13;page 13,table 1 - page 17,table 3	1-5,8,9
Y	--	1-3,9
X	Pharmazie, vol. 41,No. 6, 1986, D. Sandow et al.: "Antivirale Wirkung von Lyssolecithin-Analoga auf humanpathogene Viren", pages 404-406 see the whole artic.e	1-4,8,9
Y	--	1-3,9
Y	WO, A, 89/03220 (HOUSTON BIOTECHNOL) 20 April 1989 see page 3,line 6 - page 5,line 12;page 20, lines 5-14	1-3
X	--	
X	Lipids, vol. 22,No. 11, 1987, I. Kudo et al.: "Antitumor activity of synthetic alkylphospho- lipids with or without PAF activity", pages 862-867 see the whole article;in particular page 863,table 1	4-8
Y	--	9

\* Special categories of cited documents: \* 10

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"S" document member of the same patent family

## IV. CERTIFICATION

Date of the Actual Completion of the International Search

19 February 1991 (19.02.91)

Date of Mailing of this International Search Report

26 March 1991 (26.03.91)

International Searching Authority

EUROPEAN PATENT OFFICE

Signature of Authorized Officer

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT (CONTINUED FROM THE SECOND SHEET)

Category	Description of Document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to Claim No
X	EP, A, 0138558 (TAKEDA) 24 April 1985 see claims 1-5,8,10-12;abstract	4-6,8 9
Y	--	
X	EP, A, 0130527 (NATTERMANN) 9 January 1985, see claims 1,2,6;page 1,lines 1-6	4-6,8 9
Y	--	
X	DE, A, 3638126 (NATTERMANN) 11 May 1988 see claims 1-3,6;page 3,lines 40-43	4,5,8 9
Y	--	
X	EP, A, 0069968 (BOEHRINGER MANNHEIM) 19 January 1983 see the whole document (cited in the application)	4-6,8,10 1-3,9
Y	-----	

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET****V.  OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE 1**

This International search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2) (a) for the following reasons:

1.  Claim numbers ..... because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2.  Claim numbers ..... because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

please see enclosed form

3.  Claim numbers..... because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of PCT Rule 6.4(a).

**VI.  OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING 2**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application as follows:

1. Claims 1-3
2. Claims 4-10

For further information, please see form PCT/ISA/206 dated 10.01.91

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International search report covers all searchable claims of the international application.

2.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International search report covers only those claims of the international application for which fees were paid, specifically claims:

3.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim numbers:

4.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, the International Searching Authority did not invite payment of any additional fee.

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION

LACK OF CLARITY

Claim 1 does not contain a description of the substituents R3. For the purposes of the search, R3 was taken to have the meaning given on page 2 of the Description. It should be mentioned that the definitions given in claims 1 and 2 for R1, R2 or R3 are not precise with the result that it is not absolutely clear what compounds are being referred to. (PCT Article 6).

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT  
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

EP 9001735  
SA 40840

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 12/03/91. The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP-A- 0174912	19-03-86	JP-A- 61118391 US-A- 4885285		05-06-86 05-12-89
WO-A- 8903220	20-04-89	AU-A- 2601988 EP-A- 0338058 JP-T- 2501743		02-05-89 25-10-89 14-06-90
EP-A- 0138558	24-04-85	JP-A- 60081193 US-A- 4775758		09-05-85 04-10-88
EP-A- 0130527	09-01-85	DE-A- 3323871 JP-A- 60051196 US-A- 4599205		03-01-85 22-03-85 08-07-86
DE-A- 3638126	11-05-88	None		
EP-A- 0069968	19-01-83	DE-A- 3127503 JP-A- 58010592 US-A- 4492659		17-02-83 21-01-83 08-01-85

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 90/01735

## I. KLASSEKIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationsymbolen sind alle anzugeben)<sup>6</sup>

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

Int.CI<sup>5</sup> A 61 K 31/685, C 07 F 9/10

## II. RECHERCHIERTE SACHGEBiete

Recherchierter Mindestprüfstoff<sup>7</sup>

Klassifikationssystem	Klassifikationsymbole
Int.CI. <sup>5</sup>	A 61 K, C 07 F

Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese  
<sup>8</sup> unter die recherchierten Sachgebiete fallen

## III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN<sup>9</sup>

Art*	Kennzeichnung der Veröffentlichung <sup>11</sup> , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile <sup>12</sup>	Betr. Anspruch Nr. <sup>13</sup>
X	EP, A, 0174912 (CIBA-GEIGY) 19. März 1986 siehe Ansprüche; Seite 7, Zeile 15 - Seite 9, Zeile 13; Seite 13, Tabelle 1 - Seite 17, Tabelle 3	1-5,8,9
Y	--	1-3,9
X	Pharmazie, Band 41, Nr. 6, 1986, D. Sandow et al.: "Antivirale Wirkung von Lysolecithin-Analoga auf humanpathogene Viren", Seiten 404-406 siehe den ganzen Artikel	1-4,8,9
Y	--	1-3,9
Y	WO, A, 89/03220 (HOUSTON BIOTECHNOL) 20. April 1989 siehe Seite 3, Zeile 6 - Seite 5, Zeile 12; Seite 20, Zeilen 5-14	1-3
	--	./.

- \* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen<sup>10</sup>:
- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldeatum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldeatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldeatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"8" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

## IV. BESCHEINIGUNG

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
19. Februar 1991	26 MAR 1991
Internationale Recherchenbehörde Europäisches Patentamt	Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten MISS D. S. K. M. A. [Signature]

## III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)

Art *	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	Lipids, Band 22, Nr. 11, 1987, I. Kudo et al.: "Antitumor activity of synthetic alkylphospholipids with or without PAF activity", Seiten 862-867 siehe den ganzen Artikel; besonders Seite 863, Tabelle 1	4-8
Y	--	9
X	EP, A, 0138558 (TAKEDA) 24. April 1985 siehe Ansprüche 1-5,8,10-12; Zusammenfassung	4-6,8
Y	--	9
X	EP, A, 0130527 (NATTERMANN) 9. Januar 1985 siehe Ansprüche 1,2,6; Seite 1, Zeilen 1-6	4-6,8
Y	--	9
X	DE, A, 3638126 (NATTERMANN) 11. Mai 1988 siehe Ansprüche 1-3,6; Seite 3, Zeilen 40-43	4,5,8
Y	--	9
X	EP, A, 0069968 (BOEHRINGER MANNHEIM) 19. Januar 1983 siehe das ganze Dokument in der Anmeldung erwähnt	4-6,8,10
Y	-----	1-3,9

WEITERE ANGABEN ZU BLATT 2

unvollständig

V. BEMERKUNGEN ZU DEN ANSPRÜCHEN, DIE SICH ALS NICHT RECHERCHIERBAR ERWIESEN HABEN<sup>1</sup>

Gemäß Artikel 17 Absatz 2 Buchstabe a sind bestimmte Ansprüche aus folgenden Gründen nicht Gegenstand der internationalen Recherche gewesen:

1.  Ansprüche Nr. ...., weil sie sich auf Gegenstände beziehen, die zu recherchieren die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
  
2.  Ansprüche Nr. ...., weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich  
**bitte siehe anliegendes Formblatt**
  
3.  Ansprüche Nr. ...., weil sie abhängige Ansprüche und nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) PCT abgefaßt sind.

VI.  BEMERKUNGEN BEI MANGELNDER EINHEITLICHKEIT DER ERFINDUNG<sup>2</sup>

Die Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. Ansprüche 1 - 3
2. Ansprüche 4 - 10

Für weitere Information bitte siehe Formblatt PCT/ISA/206 vom 10.01.91

1.  Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich der internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
2.  Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich der internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren gezahlt worden sind, nämlich
  
3.  Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; sie ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:
  
4.  Da für alle recherchierbaren Ansprüche eine Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde eine solche Gebühr nicht verlangt.  
Bemerkung hinsichtlich eines Widerspruchs:  
 Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.  
 Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM

UNKLARHEITEN

In Anspruch 1 fehlt die Definition des Substituenten R3. Für die Recherche wurde die auf Seite 2 der Beschreibung gegebene Bedeutung von R3 angenommen. Allerdings sind insbesondere die in den Ansprüchen 1 und 2 gegebenen Definitionen für die Substituenten R1, R2 bzw. R3 unscharf, so dass nicht eindeutig deutlich ist, welche Verbindungen gemeint sind.

Art. 6 PCT

**ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT  
ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 9001735  
SA 40840

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.  
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 12/03/91  
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP-A- 0174912	19-03-86	JP-A-	61118391	05-06-86
		US-A-	4885285	05-12-89
WO-A- 8903220	20-04-89	AU-A-	2601988	02-05-89
		EP-A-	0338058	25-10-89
		JP-T-	2501743	14-06-90
EP-A- 0138558	24-04-85	JP-A-	60081193	09-05-85
		US-A-	4775758	04-10-88
EP-A- 0130527	09-01-85	DE-A-	3323871	03-01-85
		JP-A-	60051196	22-03-85
		US-A-	4599205	08-07-86
DE-A- 3638126	11-05-88	Keine		
EP-A- 0069968	19-01-83	DE-A-	3127503	17-02-83
		JP-A-	58010592	21-01-83
		US-A-	4492659	08-01-85